ITEM 266 : HYPERCALCEMIE

Hypercalcémie : **calcémie > 2,6 mmol/L** (N = 2-2,6), vérifié par 2 dosages successifs en dehors des formes graves
- **Correction selon l'albumine** : **calcémie corrigée** = **calcémie + 0,025 (40 – albuminémie)**
- **Calcium ionisé** (fraction libre = 50%, indépendante des protéines) : norme = **1,15 – 1,30 mmol/L**
→ Le calcium ionisé varie avec le **pH** (↗ par l'acidose) et la **phosphatémie** (↘ par l'hypophosphatémie)

Physiologie	Régulation	2 hormones principales régulent la calcémie : PTH et vitamine D - **PTH** : ↗ remodelage osseux, réabsorption rénale, excrétion de phosphore et hydroxylation de vitamine D - **1,25-OH-vitamine D** : ↗ absorption digestive, ↗ résorption osseuse, facilite l'action rénale de la PTH - **Calcitonine thyroïdienne** : ↘ absorption digestive, ↗ fixation osseuse, ↘ réabsorption rénale → Au niveau rénal : réabsorption passive avec le flux sodé au niveau du **tube contourné proximal** (70%), au niveau de **l'anse de Henlé** (20%) et au niveau du **tube contourné distal** (10% → régulé par la PTH)
	Cause d'hyper-calcémie	- ↗ **Activité ostéolytique** (plus fréquent) : ↗ PTH (ou analogue PTHrp), MT ostéolytique, ↗ IL-6 (myélome) - ↘ **Excrétion rénale du calcium** : diurétique thiazidique, hypercalcémie hypocalciurie familiale - ↗ **Absorption digestive** : excès de vitamine D
Etiologie	**Hyper-parathyroïdie primaire**	= 1ère cause d'hypercalcémie (60% des cas), généralement modérée < 2,75 mmol/L - Généralement chronique (90% des hypercalcémies en ambulatoire), fluctuante - ↗ PTH : hypercalcémie avec hypercalciurie, hypophosphorémie avec hyperphosphaturie
	Pathologie maligne	**- Métastase ostéolytique** : principalement poumon, rein, sein, thyroïde, testicules et myélome **- Syndrome paranéoplasique** (sécrétion inappropriée de PTHrp) : principalement cancer épidermoïde (ORL, vessie, œsophage), cancer du rein, cancer bronchique non à petites cellules, cancer de l'ovaire → Effet identique à la PTH, sauf au niveau de l'hydroxylation de vitamine D **- Myélome**, plus rarement **lymphome, leucémie** : sécrétion inappropriée **d'IL6** par les plasmocytes
	Iatrogène	- **Prise excessive de calcium oral** (surtout en cas d'insuffisance rénale) - **Vitamine D** (active surtout : calcitriol, calcidiol) : ↗ de l'absorption intestinale de calcium - **Vitamine A** (doses > 50 000 UI/jour) : ↗ résorption osseuse - **Lithium** : stimulation des cellules parathyroïdiennes (↗ PTH) et de la réabsorption tubulaire - **Diurétique thiazidique** : ↗ réabsorption de calcium au tube contourné distal
	Autres (5%)	**- Sarcoïdose** ou **autre granulomatose** (**tuberculose, coccidioïdomycose, histoplasmose, maladie de Hodgkin,** 1/3 des **lymphomes non hodgkinien**) : activité 1-hydroxylase des macrophages **- Hyperthyroïdie** : hypercalcémie modérée dans 15-20% des cas par ↗ résorption osseuse - Autre cause endocrinienne (rare) : **insuffisance surrénale**, **phéochromocytome, acromégalie** **- Immobilisation prolongée** complète (surtout en cas de maladie osseuse de Paget)
		Hypercalcémie hypocalciurique bénigne familiale : = Affection autosomique dominante rare : mutation du gène du récepteur sensible au calcium des cellules parathyroïdiennes et tubulaires rénales - Généralement asymptomatique - PTH normale ou augmentée avec calciurie/créatininurie < 0,01 et FECa < 1%
Manifestations	SG	**- Asthénie, anorexie**, **céphalées**, **adynamie**, **perte d'autonomie**
	Digestif	- **Nausées** et **vomissements**, **douleurs abdominales diffuses**, **constipation** voire **syndrome pseudo-occlusif** - Poussées de **pancréatite aiguë** (rare)
	Neuro-ogique	**- Syndrome pseudo-polynévritique : hyporéflexie/aréflexie, paralysie distale** **- Syndrome pseudo-myopathique : hypotonie** **- Troubles de la vigilance : syndrome confusionnel, somnolence**, jusqu'au **coma** - **Symptômes psychiatriques** : **agitation, syndrome dépressif**…
	Rénal	**- Syndrome polyuro-polydipsique** (20% des cas) : **diabète insipide néphrogénique** (résistance rénale à l'action de l'ADH) avec **fuite de Na+ et K+** **- Déshydratation extra-cellulaire** (par diminution de la réabsorption de sodium) (avec HTA paradoxale), avec risque d'**IRA fonctionnelle** (entraînant une réabsorption réactionnelle de sodium et de calcium, entretenant l'hypercalcémie)

	Cardiaque	**- Hypertension artérielle** - **ECG** : tachycardie sinusale, raccourcissement de l'espace QT (avec aspect en cupule), aplatissement de l'onde T, allongement du PR - Signes de gravité : . **Trouble du rythme** : **extra-systole ventriculaire, fibrillation auriculaire** . **Trouble de conduction** : **BAV**
	Calcifications ectopiques si hypercalcémie chronique	- Rénale : **lithiase rénale calcique** (colique néphrétique, infection urinaire), **néphrocalcinose, IRC** - Pancréatique : **pancréatite chronique calcifiante** - Digestive : **lithiase biliaire** - Ostéo-articulaire : **ostéoporose, douleur osseuse peu spécifique, chondrocalcinose**, **tuméfaction osseuse** (ostéite fibreuse kystique), **fractures spontanées** (rares)
HYPERCALCEMIE AIGUË		= Calcémie **> 3 mmol/L** : généralement de cause néoplasique ➙ urgence diagnostique et thérapeutique
Diagnostic		- Suspicion d'hypercalcémie devant la présence de signes évocateurs (exacerbés) - Confirmation par dosage de la calcémie et de l'albuminémie ou du calcium ionisé - Evaluer le retentissement : examen clinique complet, bilan standard (**ionogramme, bilan rénal**), **ECG** - Facteurs d'aggravation : **prise de digitalique, hypokaliémie (diurétiques…)** ➙ Traitement en urgence sans attendre le résultat du bilan complémentaire
Traitement		➙ Hospitalisation en urgence **-** Mesures générales de réanimation : scope, saturation, VVP/VVC, **SNG en aspiration** si vomissement **-** Arrêt des facteurs étiologiques/aggravant : digitalique, hypokaliémie, médicaments hypercalcémiants **- Réhydratation massive** ++ : sérum salé isotonique **3 à 6L**/24h pour corriger la DEC et bloquer le mécanisme d'entretien de l'hypercalcémie
	Traitement hypo-calcémiant	- **Bisphosphonate IV** (**pamidronate**) : . en 1 injection sur 4h dilué dans 500 cc de soluté NaCl 9‰ ± répétée à 2-4 jours si besoin (délai d'action de 48h) - **Corticothérapie IV** (0,5 à 1 mg/kg) : formes iatrogènes, myélome ou granulomatose - **Epuration extrarénale** (avec bain pauvre en calcium) = en urgence dans les formes graves : hypercalcémie maligne > 4,5 mmol/L, IRA oligo-anurique ou échec des traitements médicaux - **Diurèse forcée par furosémide IV** après expansion volémique avec compensation par NaCl : discutée, seulement en soins intensifs, à éviter en cas de myélome - **Calcitonine** : effet rapide mais très transitoire, rarement utilisée, risque de tachyphylaxie - **Calcimimétique** (cinacalcet) seulement en cas d'hyperparathyroïdie sévère associée à un carcinome parathyroïdien
HYPERCALCEMIE CHRONIQUE		= Découverte fortuite ou signes cliniques de l'hypercalcémie : confirmée par 2 dosages successifs - Traitement non urgent si calcémie < 3 mmol/L, sans symptôme ni signe ECG
Bilan étiologique	C	- Prise médicamenteuse - Atcd de lithiase urinaire, colique néphrétique, fracture pathologique, cancer, insuffisance rénale - Signes tumoraux : tumeur, ADP, MT, douleur osseuse…
	Bio	**- Bilan phospho-calcique** : - ↗ PTH : ↗ **calcémie,** ↗ **calciurie,** ↘ **phosphorémie,** ↗ **phosphaturie** - ↗ Vitamine D **:** ↗ **calcémie,** ↗ **calciurie,** ↗ **phosphorémie** **- Dosage PTH 1-84** : normale ou augmentée si hyperparathyroïdie primitive, hypercalcémie familiale ou lithium **- Dosage PTHrp** : augmenté en cas de syndrome paranéoplasique **- Dosage 1,25-OH-vitamine D** (demi-vie courte) : augmenté en cas de granulomatose ou de lymphome **- Dosage de la vitamine D** : augmenté en cas d'intoxication à la vitamine D

	PTH	Phosphatémie	Calciurie	25-OH-vitamine D	1-25-OH-vitamine D
Hyperparathyroïdie primaire	N ou ↗	↘	↗	N	↗
Hypercalcémie familiale	N ou ↗	N ou ↘	↘	N	N
Sécrétion de PTHrp	↘	↘	↗	N	N
Hypercalcémie osseuse	↘	N ou ↗	↗↗	N	N
Hyper-vitaminose D	↘	N ou ↗	↗	↗ si exogène N si endogène	↗ si exogène ↗↗ si endogène

	Recherche de pathologie maligne	→ En cas de négativité du bilan ou de contexte évocateur (hypercalcémie aiguë, atcd néoplasiques…) : - Dosage de **PTHrp** (si bilan phospho-calcique évocateur) - Poumon : **RP, TDM thoracique, bronchoscopie** si doute - Rein : **échographie rénale, uro-TDM** si doute - Sein : **mammographie bilatérale, écho mammaire** et cytoponction si doute - Thyroïde : **échographie thyroïdienne**, cytoponction si doute - Myélome : **EPS** et **EPU** avec immunofixation, **myélogramme**, **Rx du squelette**
	Cause rare	- Si négativité du bilan exhaustif : évoquer une **endocrinopathie** (**TSH**), une **granulomatose** (**ECA**)…
Complications		- Bilan biologique : **urée, créatininémie, protéinurie/24h** - **ECG, échographie/TDM rénale, Rx articulaires**

HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

Hyperparathyroïdie primaire : 1ère cause d'hypercalcémie asymptomatique ou paucisymptomatique, surtout femme > 60 ans
Cause : **adénome parathyroïdien** (85%), **hyperplasie parathyroïdienne diffuse** (15%), **carcinome parathyroïdien** (< 1%)
Isolée dans la majorité des cas, ou peut s'intégrer dans :
- **NEM 1 ou NEM 2a** (hyperplasie parathyroïdienne diffuse)
- **Mutation HRPT2** : associée à une **tumeur osseuse mandibulaire**

Diagnostic	Hypercalcémie	- Signes généralement frustre ou asymptomatique
	Hyper-sécrétion de PTH	- Signes osseux : . **Fractures pathologiques, douleurs osseuses, tuméfaction osseuse** . Rx : **déminéralisation**, **ostéite fibreuse**, **résorption sous-périostée** . **Ostéodensitométrie** : ostéopénie ou ostéoporose, principalement corticale - **Chondrocalcinose** - Signes rénaux : **colique néphrétique, lithiase urinaire, néphrocalcinose, IRC**
	Biologie	- **Hypercalcémie** avec **hypercalciurie** et **hypophosphatémie** avec **hyperphosphaturie** - **Dosage de la PTH 1-84 : normal ou augmenté** (inadapté par rapport à l'hypercalcémie) → 2 examens nécessaires au diagnostic d'hyperparathyroïdie : calciurie et PTH 1-84
Bilan	Repérage de la tumeur	→ 2 examens nécessaires et suffisants pour le repérage de la tumeur : non systématique, seulement en cas d'indication opératoire - **Echographie des parathyroïdes** : Se 50%, Sp 90% - **Scintigraphie au sesta-MIBI** : Se 80%, fixe les localisations ectopiques, avec soustraction de l'image thyroïdienne par scintigraphie à l'iode 121 associée ou par clichés tardifs
	Bilan des complications	- Rénale : **urée, créat, échographie rénale** voire **scanner abdominal sans injection** - Osseuse : **Rx du squelette, ostéodensitométrie** - Complications de l'hypercalcémie
	Recherche de NEM	- Non systématique, indiqué si : sujet < 50 ans, localisations multiples ou récidives
TTT	TTT chirurgical (en 1ère intention)	- Indications : . **Hyperparathyroïdie symptomatique** . **Calcémie > 2,75 mmol/L** (ou 0,25 mmol/L au-dessus de la norme du laboratoire) . **Calciurie > 400 mg/24h** ou **10 mmol/24h** . **Insuffisance rénale chronique < 60 ml/min** . **T-Score < -2,5** sur 1 site . **Age < 50 ans**- Suivi impossible - **Cervicotomie exploratrice** : exploration des 4 parathyroïdes et **parathyroïdectomie sélective** (examen de repérage facultatif) ou **exérèse subtotale** en cas d'hyperplasie (3 glandes/4) - **Chirurgie mini-invasive** : si équipe entraînée, avec examen de repérage obligatoirement, en cas de lésion parathyroïdienne unique, en l'absence de goitre ou d'antécédents de chirurgie cervicale - Surveillance : **dosage annuel de PTH 1-84** et **bilan phospho-calcique**
	Abstention	- **Hydratation** suffisante - Eviter les médicaments hypercalcémiants et l'immobilisation prolongée - Apport adéquat en calcium et vitamine D - **Bisphosphonates** pour contrôle de la calcémie - **Calcimimétique** = **cinacalcet** (↘ réabsorption osseuse et rénale du calcium) : en cas d'hyperparathyroïdie primaire sans traitement chirurgical ou sans cause retrouvée - Surveillance : **calcémie et calciurie** 2 fois/an, **créatininémie** et **ostéodensitométrie** 1 fois/an

HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE

= Conséquence de l'hypocalcémie de **l'insuffisance rénale chronique** : calcémie normale ou diminuée
- Avec hypercalcémie :
. Prise médicamenteuse : **carbonate de calcium, vitamine D**
. **Hyperparathyroïdie tertiaire** = autonomisation irréversible des glandes parathyroïdes, surtout après transplantation rénale (normalisation de la fonction rénale) ➙ **indication chirurgicale** formelle

HYPERCALCEMIE FAMILIALE BENIGNE

= Hypercalcémie hypocalciurique familiale
- Affection rare, due à une **mutation inhibitrice du récepteur sensible au calcium au niveau parathyroïdien et rénal.**
- Principal diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire : hypercalcémie modérée + PTH normale ou discrètement élevée (inadaptée).
- Principal élément discriminant : **calciurie basse**.
- Pas de prise en charge thérapeutique nécessaire.

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE

- Affection **héréditaire** généralement autosomique dominante, à expression variable (Syndrome de Werner) ➙ **hyperfonctionnement endocrine**

NEM 1	= Mutation du **gène MEN1** codant la **ménine**	
	Atteinte	- **Hyperparathyroïdie primaire** (par hyperplasie surtout) : > 95% des cas, 1ère manifestation - **Tumeur endocrine pancréatique** : **insulinome** ++, **gastrinome**… - **Adénome hypophysaire** : **prolactinome** ++, **adénome à GH**
	Autres	- **Carcinome bronchique** **- Carcinome thymique** **- Tumeur corticosurrénalienne** **- Tumeur gastrique à cellules ECL**
	A évoquer	- Systématiquement en cas de **tumeur endocrine du pancréas** - En cas d'**hyperparathyroïdie** ou **adénome hypophysaire** : . Atcd familiaux . Atteinte multifocale, ectopique, récidivante . Sujet jeune < 50 ans
	Bilan	- **Recherche de la mutation du gène de la ménine** (après consentement) - **Calcémie, phosphorémie, PTH 1,84** - **Gastrinémie, insulinémie, VIP, glucagon** - **Bilan d'adénome hypophysaire ± IRM cérébrale**
NEM 2	= Mutation du **proto-oncogène RET** (Syndrome de Sipple), à transmission autosomique dominante	
	Atteinte	- **Cancer médullaire de la thyroïde** : 1ère manifestation, retrouvé dans 100% des cas - **Phéochromocytome** : 50% des cas - Selon le type : . 2a : **hyperparathyroïdie primaire** . 2b (5%) : **aspect marfanoïde, névrome sous-muqueux, ganglioneuromatose digestive**
	A évoquer	- Systématiquement en cas de **cancer médullaire de la thyroïde** ou de **phéochromocytome** - En cas d'hyperparathyroïdie : si atcd familial, atteinte multifocale, ectopique, récidivante ou sujet < 50 ans
	Bilan	- **Recherche de la mutation du proto-oncogène RET** (après consentement) - **Calcémie, phosphorémie, PTH 1,84** - **Calcitonine basale** et **sous pentagastrine** - **Métanéphrines** et **normétanéphrines urinaires** des 24h

Enquête génétique familiale : arbre génétique à partir du cas index et recherche de la mutation (après consentement)
- Absence de mutation : arrêt des recherches
- Mutation présente : **bilan complet selon la NEM**, voire **mesure prophylactique** (thyroïdectomie prophylactique si NEM2)